

This Page Is Inserted by IFW Operations
and is not a part of the Official Record

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images may include (but are not limited to):

- BLACK BORDERS
- TEXT CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- FADED TEXT
- ILLEGIBLE TEXT
- SKEWED/SLANTED IMAGES
- COLORED PHOTOS
- BLACK OR VERY BLACK AND WHITE DARK PHOTOS
- GRAY SCALE DOCUMENTS

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

**As rescanning documents *will not* correct images,
please do not report the images to the
Image Problem Mailbox.**

Republic of France
Ministry of Industry
Industrial Property Office

PATENT

Record number 916,111 · Patent No. 1,344,579
International classification: A-61 k - C 07 d

New derivatives of indole and a method of preparing them (Inventors: Albert Hofmann and Franz Troxler)

Company name: SANDOZ S.A. with legal address in Switzerland

Application date: November 21, 1962 at 2:12 p.m. in Paris

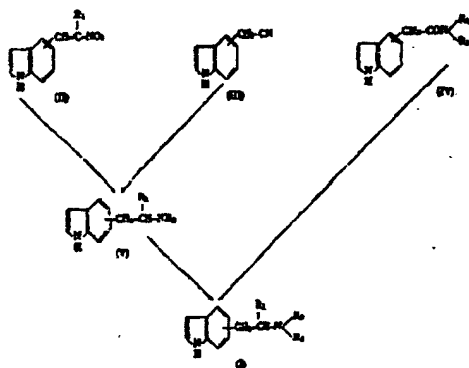
Issued by decree on October 21, 1963

(Official Gazette of Industrial Property, Number 48, 1963)

(Two applications filed in Switzerland in the names of Messrs. Albert Hofmann and Franz Troxler: patent dated November 23, 1961, no. 13,672/61; additional patent on April 13, 1962, no. 4,601/62)

The object of the invention is new heterocyclic compounds having general formula I (see below) wherein R_1 represents hydrogen or a lower alkyl residue, and R_2 or R_3 , which could be identical or different, each representing hydrogen or a lower alkyl residue, and also salts which form these compounds by the addition of mineral or organic acids. In formula I, the basic side chain can occupy position 4, 5, 6 or 7 of the indole nucleus.

Another object of the invention is a method for preparing these new compounds. This process consists in reducing a nitrate compound having general formula II, a nitrile having general formula III or an indolyl acetic acid amide having general formula IV, formulas in which R_1 , R_2 or R_3 have the meanings indicated above, the basic amino group of the reduction product having general formula V possibly being alkylated, and the product obtained, if desired, being converted into salt by reaction with a mineral or organic acid.



The method can for example be carried out in the following manner: compound II, III or IV is dissolved in an anhydrous aliphatic or cyclic ether, such as ether, tetrahydrofuran or dioxane, and is reduced with complex hydrides of alkaline metals, for example with double hydride of lithium and aluminum, at ambient temperature or a slightly higher temperature. The complex formed and the excess reducing agent are broken down by adding a lower alkanol such as methanol or ethanol, and the reduction products are isolated and purified with the usual methods. In the case of nitrile III, the reduction can also be performed in a methanol solution by shaking with hydrogen in the presence of Raney nickel, advantageously in the presence of ammonia.

In order to methylate the primary amino group of compound V, it is brought into reaction with ethyl chloroformate, in an inert solvent such as ether, benzene, chloroform, etc. in the presence of an acid acceptor such as sodium hydroxide, sodium carbonate, potassium carbonate or triethylamine, and the urethane obtained is reduced using lithium aluminum hydride in ether, tetrahydrofuran or dioxane at a high temperature.

To prepare a compound of general formula I in which R_2 and/or R_3 represent alkyl groups other than the methyl group, the compound of general formula V - which may already have an alkyl residue on the basic nitrogen atom - is brought into reaction with a corresponding carboxylic acid anhydride or halogenide and the carboxyl amide formed is reduced: thus, we obtain a corresponding alkylamino derivative. The reduction is preferably done with complex hydrides of alkaline metals, such as for example double hydride of lithium and aluminum.

When the starting materials have an alkyl substituent (R_1) in the side chain, the method as claimed in the invention leads to compounds which contain an asymmetric carbon atom. The reduction thus yields a racemic tryptamine which can then be separated using known methods into its enantiomers, for example by conversion into a salt by means of optically active acid and separation of diastereoisomer salts formed by fractionated crystallization.

Preparation of the starting material, also unknown to date, can be done as described below for example:

For the nitrate compound II we start with an already known indole-4-, -5-, -6- or -7-carboxylic acid which is converted into a corresponding aldehyde and this aldehyde is brought into reaction with a nitroalkane having formula $R_1-CH_2-NO_2$. To convert the acid into aldehyde, we can for example first reduce it, preferably using double hydride of lithium and aluminum in ether, tetrahydrofuran or dioxane at ambient temperature or a slightly higher temperature, then oxidate in aldehyde the hydroxymethyl compound formed, preferably by shaking it with an excess of potassium permanganate in acetone. The reaction is carried out with nitroalkane, preferably by heating it in the presence of a condensation agent such as sodium acetate or piperidine.

For nitrile III we can start as above with a carboxylic acid indole, reducing this acid first in a corresponding hydroxymethyl compound and arriving at the cyanomethyl derivative - that is, to nitrile III - via the halogen methyl derivative. Reduction of the carboxylic acid indole is preferably done with double hydride of lithium and aluminum as described above. Then, the hydroxymethyl compound is brought into reaction with thionyl chloride, phosphorus tribromide or other halogenating agents, and the halogen methyl derivative is brought into reaction with an alkaline cyanide in an aqueous solution or aqueous alcohol solution. Isolation and purification are carried out with the usual

methods.

For the indolyl acetic acid amide IV, we can also start with nitrile III, which is saponified in the corresponding acetic acid indolyl, for example by heating with an alkaline hydroxide solution; this acid is then converted into its acid chloride, preferably by shaking it with phosphorus pentachloride in ether, at ambient temperature or by cooling, and this acid chloride is brought into reaction with a nitrile compound having the following formula:



Compounds of formula I have not yet been described in the literature. These are crystallized solid compounds at ambient temperature, which - with mineral and organic acids - form stable crystallized salts, some of which have good solubility in water. With the Keller reagent (concentrated sulfuric acid and glacial acetic acid containing ferrous chloride -III) and with the van Urk reagent (p-dimethylamino-benzaldehyde and diluted sulfuric acid) they yield characteristic colored reactions.

In tests on animals, the new compounds showed important pharmacodynamic properties which could be used in therapy. Sympathicomimetic activity was observed, for example intensification of the effects of adrenaline on isolated organs and positive inotropic action on isolated prepared auricles of a guinea pig, also mydriasis and piloerection (mouse) hyperthermia (rabbit) and central nervous stimulation (mouse, rabbit). These effects are fairly pronounced: in fact they already manifest for certain compounds after administration of only 1% of the fatal dose. In the drugged animal, they cause a contraction of the nictitating membrane and intensification of the effect of serotonin on the nictitating membrane (cat); they also exert a bronchiolytic action (cat, guinea pig). The compounds release catecholamines, which in a drugged animal given spinal anesthesia results in an initial phase of hypertension and then in a second phase, hypotension. These work against the depressant and convulsive effects of reserpine and also against the release of amines triggered by this substance, and inhibit monoaminooxidase. These properties are the most dramatic in the case where compounds have the basic side chain in position 6.

Appropriate representatives for the new series of substances can be used among others to treat asthma and circulation diseases and also due to their central nervous system stimulant and antidepressant properties for treatment of psychoses, neuroses and in particular depressive states. They should preferably be administered in the form of their water-soluble salts, which have good therapeutic tolerability. But the new compounds are also important intermediary products for the preparation of drugs.

It should, of course, be understood that this invention does not concern the substances described when they are used in therapy.

The following examples illustrate this invention without in any way limiting its scope. Melting points and boiling points are given corrected therein.

Example 1. - 6-(2'-amino-propyl)-indole.

2.4 g of 6-(2'-methyl-2'-nitro-vinyl)-indole is stirred for four and a half hours in 160 ml of tetrahydrofurane with 5 g of double hydride of lithium and aluminum at ambient temperature. The complex and the excess reducing agent are broken down with

the drop by drop addition of methanol. After adding a saturated solution of sodium sulfate the filtrate is filtered out and extracted between tartaric acid and ether. The aqueous phase, made alkaline with a wash of caustic soda, is extracted with chloroform and the chloroform solution is concentrated. The base crystallizes in chloroform into prisms melting at 137 - 139°C.

Colored Keller reaction: reddish brown with a violet hue.

Colored van Urk reaction: red

The 6-(2'-amino-propyl)-indole is converted into its bimalate, which - when crystallized in a mixture of methanol and ether - forms prisms which melt at 131 - 133°C.

6-(2'-methyl-2'-nitro-vinyl)-indole is obtained by doing the following:

Indole-6-carboxylic acid ethyl ester is saponified in free acid, which when crystallized in methanol melts at 254 - 257°C, this free acid is converted to 6-hydroxymethyl-indole using double hydride of lithium and aluminum, and the compound obtained is oxidized in indole-6-aldehyde with potassium permanganate in acetone; this aldehyde, crystallized in chloroform, forms hexagons which melt at 127 - 129°C. The aldehyde is heated at 105°C for two and a half hours with nitroethane and ammonium acetate. When diluted in water, the nitrovinyl compound precipitates. In chloroform it forms small wedge-shaped crystals melting at 148 - 150°C.

Separation of the 6-(2'-amino-propyl)-indole into its enantiomers:

14.26 g of 6-(2'-amino-propyl)-indole and 31.5 g of monohydrated dibenzoyl-D-tartaric acid are dissolved while being heated in 1100 ml of ethanol and left at rest to crystallize at ambient temperature. The substance which crystallizes is enriched dibenzoyl-D-tartrate of 6-(2'-amino-propyl)-indole in the (-) form : this salt is recrystallized two more times in 100 times its amount of ethanol. The dibenzoyl-D-tartrate of (-)-6-(2'-amino-propyl)-indole crystallizes into prisms melting at 183 - 185°C

$$[\alpha]_D^{25} = -83.5^\circ \text{ (methanol).}$$

After concentration of the mother liquors of the first crystallized substance, up to a volume of roughly 300 ml, an enriched salt in the (+) form crystallizes. This salt is dissolved in 100 times its quantity of boiling ethanol, then concentrated to 1/5 of its volume and allowed to crystallize at rest at ambient temperature. Dibenzoyl-D-tartrate of (+)-6-(2'-amino-propyl)-indole obtained in this matter crystallizes into boat shapes which melt at 182 - 184°C.

$$[\alpha]_D^{25} = -79.5^\circ \text{ (methanol).}$$

The aqueous solutions all of the enantiomorphous salts are alkalinized with an alkaline hydroxide, the bases are extracted with chloroform, and then they are made to crystallize in the chloroform: thus we obtain the (+) form melting at 166 - 168°C and the (-) form which melts at 166 - 168°C, of 6-(2'-aminopropyl)-indole. Their specific rotatory powers are respectively +33° and -33° (c = 1 in the methanol). They are converted into their bimalates.

Bimalate of (+)-6-(2'-aminopropyl)-indole:

Crystallized in a mixture of methanol and ethyl acetate, it melts at 133 - 135°C.

$$[\alpha]_D^{25} = +20^\circ \text{ (c = 1 in water)}$$

Bimelate of (-)-6-(2'-aminopropyl)-indole:

Crystallized in a mixture of methanol and ethyl acetate, it melts at 135 - 137°C = -20° (c = 1 in water).

Example 2. - 4-(2'-aminopropyl)-indole

1.8 g of 4-(2'-methyl-2'-nitro-vinyl)-indolyl in 100 ml of tetrahydrofurane is mixed for 5 hours at ambient temperature with 3.38 g of double hydride of lithium and aluminum. The additional treatment is done as described in the preceding example. In ethyl acetate, prisms are obtained which melt at 157 - 159°C.

Colored Keller reaction: reddish brown

Colored van Urk reaction: red with a violet hue

4-(2'-methyl-2'-nitro-vinyl)-indole is prepared in the usual manner from 4-formyl-indole which is heated for 6 hours with ammonium acetate and nitroethane. By distribution between the chloroform and water and evaporation of the chloroform solution, the crude nitro-vinyl compound is obtained, which is put directly into the next reaction.

Example 3. - 4-(2'-amino-butyl)-indole

1.34 g of 4-(2'-ethyl-2'-nitro-vinyl)-indole in 80 ml of tetrahydrofurane is brought into reaction with 2.75 g of lithium and aluminum hydride, with mixing, for 4 and a half hours at ambient temperature, and the operation as described in example 1 is performed. In a mixture of ether and petrol ether¹, the product is obtained in the form of rhombohedra melting at 104 - 106°C.

Colored Keller reaction: reddish brown

Colored van Urk reaction: red with a violet hue

4-(2'-ethyl-2'-nitro-vinyl)-indole is prepared in the usual manner from 4-formyl-indole which is heated for 6 hours at 110°C with nitro-propane and ammonium acetate. By extraction between chloroform and water and evaporation of the chloroform solution, the crude nitro-vinyl compound is obtained. This compound is subjected to chromatography on 50 parts of aluminum benzene and then immediately subjected to the next treatment.

Example 4. - 4-(2'-amino-ethyl)-indole

2 g of 4-cyanomethyl-indole is hydrogenated with hydrogen under normal pressure in the presence of 1 g of Raney nickel in 50 ml of methanol saturated with ammonium. When absorption of hydrogen is complete, the catalyst is eliminated by filtration and the filtrate is evaporated until dry. In ether, needles are obtained which melt at 94 - 96°C.

Colored Keller reaction: red brown

Colored van Urk reaction: wine red

4-(2'-amino-ethyl)-indole is converted into its bioxalate. Recrystallized in a mixture of methanol and ether, this salt melts at 207 - 208°C.

The starting material, that is, the 4-cyanomethyl indole, is already described in the literature.

Example 5. - 4-(2'-N-monomethylamino-ethyl)-indole

2.7 g of monomethylamide of indolyl-(4)-acetic acid in 150 ml of dioxane with 3

¹ TN: The so-called 'Petrol Ether' is a mixture of Pentane (C5 H12) and Hexane (C6 H14).

g of double hydride of lithium and aluminum is heated at reflux for three hours. The rest of the operation is done as described in example 1. Crude 4-(2'-N-monomethylamine-ethyl)-indole is directly converted into its bioxalate. In a mixture of methanol and ether, this salt crystallizes into prisms melting at 193 - 195°C.

Colored Keller reaction: light brown

Colored van Urk reaction: red (pigeon blood)

The starting substance, that is, the monomethylamide of indolyl-(4)-acetic acid, is prepared in the following manner: indolyl-(4)-acetic acid is put into suspension in ether and this acid is converted to acid chloride with phosphorus pentachloride. By adding an ether solution of monomethylamine drop by drop, the acid chloride is directly converted into monoethylamide of indolyl-(4)-acetic acid. This substance is isolated from the reaction mixture by extraction between chloroform and water and concentration of the chloroform solution. Recrystallized in chloroform, it melts at 149 - 152°C.

The indolyl-(4)-acetic acid is already described in the literature.

Example 6 - 4-(2'-N,N-dimethylamino-ethyl)-indole

4 g of dimethylamide of indolyl-(4)-acetic acid in 180 ml of tetrahydrofuran with 5 g of double hydride of lithium and aluminum is heated at reflux for two hours, and the operation as described in example 1 is carried out. Crude 4-(2'-N,N-dimethylamino-ethyl)-indole is directly converted into its methane sulfonate. In a mixture of methanol and ether, it is obtained in the form of polyhedra melting at 148 - 150°C.

Colored Keller reaction: light brown

Colored van Urk reaction: wine red

To prepare the dimethylamide of indolyl-(4)-acetic acid, the method described in example 5 is used: the indolyl-(4)-acetic acid is converted to its acid chloride to which an ether solution of dimethyl amine has been added drop by drop. In a mixture of chloroform and petrol ether, dimethyl amide is obtained in the form of irregular prisms melting at 139 to 142°C.

Example 7. - 7-(2'-amino-propyl)-indole

2.66 g of 7-(2'-methyl-2'-nitro-vinyl)-indole in 175 ml of tetrahydrofuran with 6 g of double hydride of lithium and aluminum are mixed at 50°C for 1 hour. The complex and the excess reducing agent are broken down by adding methanol drop by drop. After having added a saturated solution of sodium sulfate, the filtrate is filtered out and extracted between tartaric acid and ether. The aqueous phase, made alkaline with a caustic soda wash, is extracted with chloroform, the chloroform solution is dried and is evaporated. The 7-(2'-amino-propyl)-indole obtained is directly converted into its bimaleate. In a mixture of ethyl acetate in ether, this salt forms prisms melting at 171 - 173°C.

Colored Keller reaction: violet

Colored van Urk reaction: red

The 7-(2'-methyl-2'-nitro-vinyl)-indole is prepared in the following manner:

The indolyl-7-carboxylic acid is esterified with diazomethane: the ethyl ester formed crystallizes in a mixture of benzene and petrol ether into prisms melting at 47 - 49°C. Starting with the ester, 7-hydroxymethyl-indole is obtained by reduction with the lithium aluminum hydride. This methylol compound, crystallized in a mixture of ether and petrol ether, forms long needles melting at 55 - 56°C. This compound is oxidized with potassium permanganate in acetone to convert to 7-formyl-indole which in ether

forms rods melting at 87 - 89°C. The 7-formyl-indole is heated with ammonium acetate in nitroethane for 6 hours at boiling, the solution is concentrated, water is added and the 7-(2'-methyl-2'-nitro-vinyl)-indole which precipitates is separated by filtration. By crystallization in a mixture of ether and petrol ether, orange crystals are obtained in the form of spearheads melting at 126 to 129°C.

Example 8. - 6-(2'-amino-ethyl)-indole

1.82 g of crude 6-(2'-nitro-vinyl)-indole in 100 ml of tetrahydrofuran with 3.68 g of double hydride of lithium aluminum are stirred at 50°C for two and a half hours. The rest of the operation is done as in the preceding example. The 6-(2'-amino-ethyl)-indole is converted directly into its bimalate. Crystallized in ethyl acetate, this salt yields prisms melting at 159 - 161°C.

Colored Keller reaction: lilac

Colored van Urk reaction: wine red

The 6-(2'-nitro-vinyl)-indole is obtained in the following manner: the indolyl-6-carboxylic acid is esterified with diazomethane to obtain methyl ester of this acid, the ester is reduced with double hydride of lithium aluminum to obtain 6-hydroxymethyl-indole, which when crystallized in a mixture of benzene and petrol ether, forms rods melting at 62 - 63°C, and this methylol compound is oxidized with potassium permanganate in acetone to convert to 6-formyl-indole. The latter, crystallized in chloroform, form hexagons melting at 127 - 129°C. The 6-formyl-indole is heated at 110°C for 30 minutes with ammonium acetate in nitromethane. By extraction between ethyl acetate and water and evaporation of the ethyl acetate solution, crude 6-(2'-nitro-vinyl)-indole is obtained. Titrated with ether, orange crystals are obtained which melt at 158 - 160°C.

Example 9. - 6-(2'-amino-butyl)-indole

1.1 g of 6-(2'-ethyl-2'-nitro-vinyl)-indole in 85 ml of tetrahydrofuran with 2.4 g of double hydride of lithium aluminum are stirred at 50°C for two and a half hours. The operation as described in the preceding examples is carried out. The 6-(2'-amino-butyl)-indole is directly converted into its bimalate. In a mixture of ethyl acetate and ether, it crystallizes and prisms melting at 136 to 139°C are obtained.

Colored Keller reaction: slightly violet

Colored van Urk reaction: red

The 6-(2'-ethyl-2'-nitro-vinyl)-indole is prepared in the following manner:

The 6-formyl-indole is heated at 130°C for 6 hours with ammonium acetate and 1-nitro-propane. By distribution extraction between ethyl acetate and water, crude 6-(2'-ethyl-2'-nitro-vinyl)-indole is obtained which is subjected to chromatography with benzene on 50 parts of aluminum. Melts at 130 - 132°C.

Example 10. - 5-(2'-amino-propyl)-indole

3.87 g of 5-(2'-methyl-2'-nitro-vinyl)-indole in 200 ml of tetrahydrofuran with 3.16 g of double hydride of lithium aluminum are stirred at 50°C for 1 hour. The operation as described in preceding examples is carried out. By crystallization in a mixture of benzene and petrol ether, the compound is obtained in the form of prisms melting at 81 - 88°C.

Colored Keller reaction: slightly violet

Colored van Urk reaction: red

The 5-(2'-amino-propyl)-indole is directly converted into its bioxalate.

Crystallized in a mixture of methanol and ether, it forms uncharacteristic crystals melting at 199 - 201°C.

The 5-(2'-methyl-2'-nitro-vinyl)-indole is prepared in the following manner:

The indole-5-carboxylic acid is esterified with diazomethane. The methyl ester of the indole-5-carboxylic acid obtained in this matter, which in chloroform forms prisms melting at 124 - 126°C, is reduced with lithium aluminum hydride to 5-hydroxymethyl-indole, a compound which crystallizes in benzene into needles melting at 73 - 75°C, and this methylol compound is oxidized with the potassium permanganate in acetone to convert to 5-formyl-indole. This aldehyde crystallizes in a mixture of chloroform and petrol ether, yielding boat-shaped plates melting at 99 to 101°C. The 5-formyl-indole is heated with ammonium acetate in nitroethane for two and a half hours at boiling, the solution is concentrated, water is added and the 5-(2'-methyl-2'-nitro-vinyl)-indole which precipitates is separated by filtration. In chloroform, this compound forms yellow needles melting at 136 to 138°C.

Example 11. - 4-(2'-methylamino-propyl)-indole.

The 4-(2'-methyl-2'-nitro-vinyl)-indole is reduced using double hydride of lithium and aluminum in tetrahydrofurane to 4-(2'-amino-propyl)-indole; crystallized in ethyl acetate, it forms prisms melting at 157 - 159°C. 2.75 g of this crystallized product is dissolved in 70 ml of chloroform and covered with 30 cm³ of water. While stirring vigorously, at 0°C, 4.27 ml of ethyl chloroformate is added and then 42.7 ml of a normal solution of sodium hydroxide is added slowly drop by drop. After 30 minutes, the solution should be extracted between chloroform and diluted hydrochloric acid, then the chloroform layer is extracted with water. The chloroform solution is dried and evaporated, leaving - in the form of an oily residue - the 4-(2'-ethoxycarbonylamino-propyl)-indole which is subjected directly to the next reaction.

3.96 g of 4-(2'-ethoxycarbonylamino-propyl)-indole in 100 ml of tetrahydrofurane with 3.07 g of double hydride of lithium aluminum are heated at boiling for an hour. The rest of the operation is done as described in the preceding example. Crystallized in a mixture of chloroform and petrol ether, the compound forms prisms melting at 106 - 107°C.

Colored Keller reaction: light brown tending towards violet

Colored van Urk reaction: red

Example 12. - 6-(2'-methylamino-propyl)-indole

By reduction with double hydride of lithium aluminum in tetrahydrofurane, the 6-(2'-methyl-2'-nitro-vinyl)-indole is converted into 6-(2'-amino-propyl)-indole, which when crystallized in chloroform, forms prisms melting at 137 - 139°C. 2.75 g of this is dissolved in 60 ml of chloroform, and the solution is covered with 30 ml of water. Shaking vigorously, at 0°C, 4.27 ml of ethyl chloroformate is added and then slowly drop by drop 42.7 ml of a normal solution of caustic soda is added. After 30 minutes, extraction is carried out between chloroform and diluted hydrochloric acid, then the chloroform layer is extracted with water. When the dried chloroform solution evaporates, what remains is 6-(2'-ethoxycarbonylamino-propyl)-indole in the form of an oil, which is subjected directly to the next reaction.

3.9 g of 6-(2'-ethoxycarbonylamino-propyl)-indole in 90 ml of tetrahydrofurane with 3 g of double hydride of lithium and aluminum are heated at boiling for 2 hours.

The rest of the operation is done as described in the preceding example. In the ether, uncharacteristic crystals are obtained which melt at 101 - 104°C.

Colored Keller reaction: lilac

Colored van Urk reaction: red

Example 13. - 6-(2'-dimethylamino-propyl)-indole

4 grams of 6-(2'-amino-propyl)-indole is dissolved in 100 ml of chloroform and the solution is covered with 40 ml of water. While stirring vigorously at 0°C, 4.5 ml of ethyl chloroformate is added and then a solution of 1.84 grams of sodium hydroxide in 50 ml of water is added drop by drop. After 30 minutes, distribution is carried out between the chloroform and the diluted hydrochloric acid and then the chloroform layer is extracted in water. By evaporating the dried chloroform solution, what remains is 6-(2'-ethoxycarbonylamino-propyl)-indole in the form of an oil which can be directly subjected to the next treatment. The crude 6-(2'-ethoxycarbonylamino-propyl)-indole is dissolved in 120 cm³ of tetrahydrofuran and the solution is heated with 4.36 g of lithium aluminum hydride for an hour and a half at boiling. By adding methanol drop by drop, the complex and the excess reducing agent are broken down. After addition of a saturated solution of sodium sulfate, the filtrate is filtered and distributed between the tartaric acid solution and ether. The aqueous phase is made alkaline using a soda wash and then extracted with chloroform, the chloroform solution is dried, and the chloroform evaporated.

The crude 6-(2'-methylamino-propyl)-indole obtained is once more dissolved in 100 cm³ of chloroform and the solution is covered with 40 cm³ of water. While vigorously stirring the mixture, at 0°, 3.98 cm³ of ethyl chloroformate is added, followed by the drop-by-drop addition of a solution of 1.59 g of sodium hydroxide in 40 cm³ of water. After 30 minutes distribution is performed between the chloroform and the diluted hydrochloric acid, and the chloroform layer is extracted with water. Evaporating the dried chloroform solution, what remains is 6-[2'-(N-ethoxycarbonyl-N-methyl)-amino-propyl]-indole in the form of an oil which can be directly subjected to the next treatment. A solution of 4.98 g of 6-[2'-(N-ethoxycarbonyl-N-methyl)-amino-propyl]-indole is heated in 120 cm³ of tetrahydrofuran with 5.05 g of lithium aluminum hydride for an hour and a half at reflux boiling point. Then the operation is continued as described above, which yields 6-(2'-dimethylamino-propyl)-indole in the form of thin needles melting at 124 - 125°C after crystallization in a mixture of methylene chloride and ethyl acetate.

Colored Keller reaction: wine red

Colored van Urk reaction: red

Example 14. - 6-(2'-ethylamino-propyl)-indole

2.8 g of 6-(2'-ethylamino-propyl)-indole is mixed with 4.6 cm³ of pyridine and 9.2 cm³ of acetic anhydride. A clear solution is formed with heating. After a being left to rest for two and a half hours at ambient temperature, the solution is evaporated and the residue distributed between ethyl acetate and water. The 6-(2'-acetylamino-propyl)-indole obtained by evaporation of the dried solution of ethyl acetate is subjected directly to further treatment. A solution of 2.8 g of 6-(2'-acetylamino-propyl)-indole in 80 cm³ of dioxane with 2.5 g of lithium aluminum hydride is heated for an hour and a half at 80° Celsius and the treatment is continued as described in the preceding example. Needles are obtained which melt at 90 - 93°C after crystallization in a mixture of ether and petrol

ether.

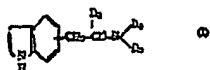
Colored Keller reaction: red tending towards brown

Colored van Urk reaction: red

SUMMARY

The object of the invention is as follows:

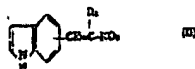
1. As new industrial products and inasmuch as they are not intended to be used as remedies, heterocyclic compounds having general formula I:



Where R_1 designates hydrogen or a lower alkyl group and R_2 and R_3 , which could be identical or different, each designating hydrogen or a lower alkyl group, and the salt of these compounds.

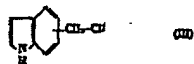
2. A method for preparing the products described in 1 above, wherein the following are reduced:

a nitrate compound of general formula II:

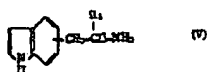


a nitrile of general formula III:

or on the other hand an indolylacetamide of formula IV:



(R_1 , R_2 and R_3 having the meanings given in claim 1, and possibly then alkylating the basic amino group of the reduction product formed, having formula V:



And if need be the final acetic product obtained is broken down into its enantiomers and/or converted into a corresponding salt by reaction with a mineral organic acid.

3. Ways of carrying out the method claimed in 2, having the following particularities taken separately or in any possible combinations thereof:

- a. Reduction is carried out with complete hydrides of alkaline metals;
- b. Starting with a compound of formula II, III or IV in which R_1 designates hydrogen or the methyl or ethyl group and R_2 and R_3 both designate hydrogen or the methyl group;
- c. Starting with a nitrate compound of formula II, in which R_1 designates hydrogen or the methyl or ethyl group;
- d. Possibly the basic amino group of the reduction product of formula V is brought into reaction with ethyl chloroformate and the urethane formed in this manner is reduced to a corresponding methylamino derivative;
- e. Possibly the basic amino group of the reduction product of formula V is brought into reaction with a halogenide or carboxylic acid anhydride and the carboxylic amide formed is reduced to a corresponding alkylamino derivative.

Company name: SANDOZ S.A.

Legal agent:

J. Casanova (offices of Armengaud Jr.)

BREVET D'INVENTION

P.V. n° 916.111

N° 1.344.579

Classification internationale : A 61 k - C 07 d

Nouveaux dérivés de l'indole et leur préparation. (Invention : Albert HOFMANN et Franz TROXLER.)

Société dite : SANDOZ S. A. résidant en Suisse.

Demandé le 21 novembre 1962, à 14^h 12^m, à Paris.

Délivré par arrêté du 21 octobre 1963.

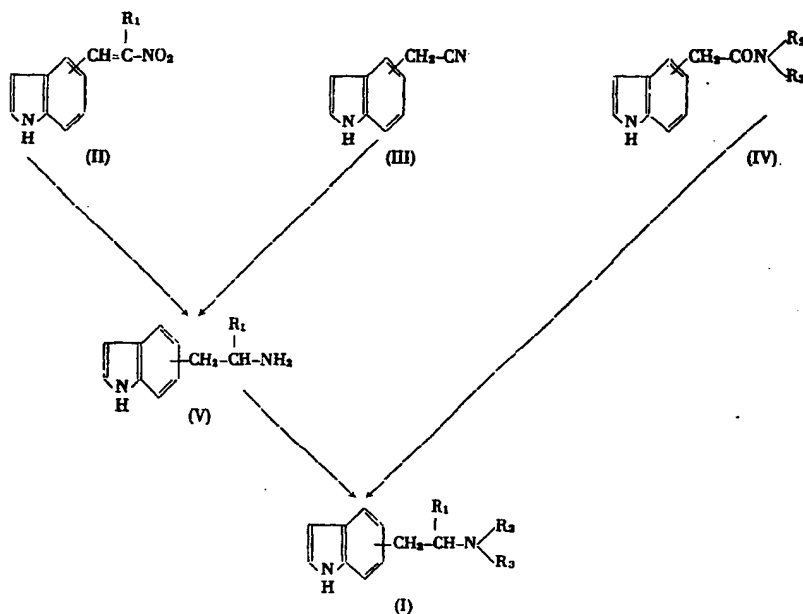
(Bulletin officiel de la Propriété industrielle, n° 48 de 1963.)

(2 demandes déposées en Suisse aux noms de MM. Albert HOFMANN et Franz TROXLER : brevet le 23 novembre 1961, sous le n° 13.672/61; brevet additionnel le 13 avril 1962, sous le n° 4.601/62.)

L'invention a pour objet de nouveaux composés hétérocycliques répondant à la formule générale I (voir ci-dessous) dans laquelle R_1 représente l'hydrogène ou un reste alkyle inférieur, et R_2 et R_3 , qui peuvent être identiques ou différents, représentent chacun l'hydrogène ou un reste alkyle inférieur, ainsi que les sels que forment ces composés par addition avec des acides minéraux ou organiques. Dans la formule I, la chaîne latérale basique peut occuper la position 4, 5, 6 ou 7 du noyau indole.

L'invention a également pour objet un procédé

de préparation de ces nouveaux composés. Selon ce procédé on réduit un composé nitré répondant à la formule générale II, un nitrile répondant à la formule générale III ou un amide d'acide indolyl-acétique répondant à la formule générale IV, formules dans lesquelles R_1 , R_2 et R_3 ont les significations indiquées ci-dessus, on alkyle éventuellement le groupe amino basique du produit de réduction répondant à la formule générale V, et on transforme le produit obtenu, si on le désire, en sel par réaction avec un acide minéral ou organique.



Le procédé est par exemple réalisé de la manière suivante : on dissout le composé II, III ou IV dans un éther aliphatique ou cyclique, anhydre, comme l'éther, le tétrahydrofuranne ou le dioxanne, et on le réduit avec des hydrures complexes des métaux alcalins, par exemple avec l'hydruire double de lithium et d'aluminium, à la température ambiante ou à température légèrement élevée. On décompose le complexe formé et l'excès d'agent réducteur en ajoutant un alcool inférieur, comme le méthanol ou l'éthanol, et on isole et purifie les produits de réduction par les méthodes usuelles. Dans le cas du nitrile III, on peut également effectuer la réduction en solution méthanolique en secouant avec de l'hydrogène en présence de nickel de Raney, avantageusement en présence d'ammoniac.

Pour méthyler le groupe amino primaire du composé V on le fait réagir avec le chloroformiate d'éthyle, dans un solvant inerte, comme l'éther, le benzène, le chloroforme etc., en présence d'un accepteur d'acide, comme l'hydroxyde de sodium, le carbonate de sodium, le carbonate de potassium ou la triéthylamine, et on réduit l'uréthane obtenu par l'hydruire de lithium et d'aluminium dans l'éther, le tétrahydrofuranne ou le dioxanne à température élevée.

Pour préparer un composé de formule générale I dans laquelle R_2 et/ou R_3 représentent des groupes alkyles autres que le groupe méthyle, on fait réagir le composé de formule générale V, qui peut éventuellement porter déjà un reste alkyle sur l'atome d'azote basique, avec un halogénure ou un anhydride d'acide carboxylique correspondant, et on réduit le carboxylamide formé : on obtient ainsi un dérivé alkylaminé correspondant. La réduction se fait de préférence avec des hydrures complexes des métaux alcalins, comme par exemple l'hydruire double de lithium et d'aluminium.

Lorsque les corps de départ portent un substituant alkyle (R_1) dans la chaîne latérale, le procédé conforme à l'invention conduit à des composés renfermant un atome de carbone asymétrique. La réduction donne donc une tryptamine racémique qui peut ensuite être séparée par des méthodes connues en ses antipodes optiques, par exemple par conversion en un sel au moyen d'un acide optiquement actif et séparation des sels diastéréoisomères formés par cristallisation fractionnée.

La préparation des corps de départ, également inconnus jusqu'à présent, peut se faire par exemple comme décrit ci-dessous :

Pour le composé nitré II on part d'un acide indole-4-, -5-, -6-, ou -7-carboxylique déjà connu que l'on transforme en aldéhyde correspondant et on fait réagir cet aldéhyde avec un nitro-alcane répondant à la formule $R_1-CH_2-NO_2$. Pour transformer l'acide en aldéhyde on peut par exemple effectuer d'abord une réduction, de préférence au moyen de l'hydruire

double de lithium et d'aluminium dans l'éther, le tétrahydrofuranne ou le dioxanne, à la température ambiante ou à une température légèrement élevée, puis oxyder en aldéhyde le composé hydroxyméthylé formé, de préférence en le secouant avec un excès de permanganate de potassium dans l'acétone. On effectue la réaction avec le nitroalcane de préférence en chauffant en présence d'un agent de condensation, comme l'acétate de sodium ou la pipéridine.

Pour le nitrile III on peut partir, comme ci-dessus, d'un acide indole-carboxylique, réduire cet acide d'abord en composé hydroxyméthylé correspondant et parvenir au dérivé cyanométhylé, c'est-à-dire au nitrile III, en passant par le dérivé halogéno-méthylé. La réduction de l'acide indole-carboxylique se fait de préférence avec l'hydruire double de lithium et d'aluminium comme décrit plus haut; puis on fait réagir le composé hydroxyméthylé avec le chlorure de thionyle, le tribromure de phosphore ou d'autres agents d'halogénéation et on fait réagir le dérivé halogéno-méthylé avec un cyanure alcalin en solution aqueuse ou aqueuse-alcoolique. L'isolement et la purification se font par les méthodes usuelles.

Pour l'amide d'acide indolyle-acétique IV on peut également partir du nitrile III que l'on saponifie en acide indolyle-acétique correspondant, par exemple par chauffage avec une solution d'hydroxyde alcalin; on transforme cet acide en son chlorure d'acide, de préférence en le secouant avec du pentachlorure de phosphore dans de l'éther, à la température ambiante ou en refroidissant, et on fait réagir ce chlorure d'acide avec un composé azoté de formule



Les composés de formule I n'ont encore jamais été décrits dans la littérature. Il s'agit de composés cristallisés et solides à la température ambiante qui, avec des acides minéraux et organiques, forment des sels stables et cristallisés dont certains ont une bonne solubilité dans l'eau. Avec le réactif de Keller (acide acétique glacial et acide sulfurique concentré contenant du chlorure de fer -III) et avec le réactif de van Urk (p-diméthylamino-benzaldéhyde et acide sulfurique dilué) ils donnent des réactions colorées caractéristiques.

Dans les essais sur animaux, les nouveaux composés ont montré d'intéressantes propriétés pharmacodynamiques que l'on peut mettre à profit dans la thérapeutique. On a observé des actions sympathicomimétiques, par exemple potentialisation des effets de l'adrénaline sur les organes isolés et action inotrope positive sur l'oreillette préparée isolée (cobaye), également mydriase et piloérection

(souris), hyperthermie (lapin) et stimulation centrale (souris, lapin, chat). Ces effets sont relativement prononcés : en effet ils se manifestent déjà, pour certains composés, après administration de 1 % de la dose mortelle. Sur l'animal narcotisé ils provoquent une contraction de la membrane nictitante ainsi qu'un renforcement de l'effet de la sérotonine sur la membrane nictitante (chat) et ils exercent une action broncholytique (chat, cobaye). Les composés libèrent des catécholamines, ce qui se traduit, sur l'animal narcotisé et spinalisé, par une phase initiale d'hypertension; dans une seconde phase il peut se produire, sur l'animal narcotisé, un effet d'hypotension. Ils s'opposent aux effets dépressifs et convulsifs de la réserpine ainsi qu'à la libération d'amines provoquée par ce corps, et ils inhibent la monamine-oxydase. Ces propriétés sont le plus marquées dans le cas des composés qui portent la chaîne latérale basique en position 6.

On peut utiliser des représentants appropriés de la nouvelle série de corps, entre autres, pour le traitement de l'asthme et de maladies de la circulation, et également — en raison de leurs propriétés stimulantes centrales et antidépressives — pour le traitement de psychoses, névroses et surtout d'états dépressifs. On les administre de préférence sous forme de leurs sels hydrosolubles ayant une bonne tolérance thérapeutique. Mais les nouveaux composés constituent également d'intéressants produits intermédiaires pour la préparation de médicaments.

Il est bien entendu que la présente invention ne concerne pas les corps décrits lorsqu'ils sont utilisés en thérapeutique.

Les exemples suivants illustrent la présente invention sans aucunement en limiter la portée. Les points de fusion et les points d'ébullition y sont donnés corrigés.

Exemple 1. — 6-(2'-amino-propyl)-indole.

On agite pendant quatre heures et demie 2,4 g de 6-(2'-méthyl-2'-nitro-vinyl)-indole dans 160 ml de tétrahydrofurane avec 5 g d'hydrure double de lithium et d'aluminium à la température ambiante. On décompose le complexe et l'excès de l'agent réducteur en ajoutant du méthanol goutte à goutte. Après avoir ajouté une solution saturée de sulfate de sodium on filtre et on extrait le filtrat entre de l'acide tartrique et de l'éther. La phase aqueuse, rendue alcaline avec une lessive de soude caustique, est extraite avec du chloroforme et la solution chloroformique est concentrée. La base cristallise dans le chloroforme en prismes fondant à 137-139 °C.

Réaction colorée de Keller : rouge brun tirant sur le violet.

Réaction colorée de van Urk : rouge.

Le 6-(2'-amino-propyl)-indole est transformé en son bimaléate, lequel, cristallisé dans un mélange de méthanol et d'éther, forme des prismes fondant à 131-133 °C.

On obtient le 6-(2'-méthyl-2'-nitro-vinyl)-indole en opérant de la façon suivante :

On saponifie l'ester éthylique de l'acide indole-6-carboxylique en acide libre, lequel, cristallisé dans le méthanol, fond à 254-257 °C, on transforme cet acide libre en 6-hydroxyméthyl-indole au moyen de l'hydrure double de lithium et d'aluminium et on oxyde le composé obtenu en indole-6-aldéhyde avec du permanganate de potassium dans l'acétone; cet aldéhyde, cristallisé dans le chloroforme, forme des hexagones fondant à 127-129 °C. On chauffe l'aldéhyde à 105 °C pendant deux heures et demie avec du nitro-éthane et de l'acétate d'ammonium. Lorsqu'on dilue à l'eau, le composé nitro-vinyle précipite. Dans le chloroforme il forme de petits cristaux cunéiformes fondant à 148-150 °C.

Séparation du 6-(2'-aminopropyl)-indole racémique en ses antipodes optiques :

On dissout en chauffant, dans 100 ml d'éthanol, 14,26 g de 6-(2'-aminopropyl)-indole et 31,5 g d'acide dibenzoyl-D-tartrique monohydraté, et on laisse cristalliser au repos à la température ambiante. Le corps qui cristallise est le dibenzoyl-D-tartrate du 6-(2'-amino-propyl)-indole enrichi en la forme (—) : on recristallise ce sel encore deux fois dans 100 fois sa quantité d'éthanol. Le dibenzoyl-D-tartrate du (—)-6-(2'-amino-propyl)-indole cristallise en prismes fondant à 183-185 °C. $[\alpha]_D^{25} = -83,5^\circ$ (méthanol).

Après concentration de la liqueur mère du premier cristallisant, jusqu'à un volume d'environ 300 ml, un sel enrichi en la forme (+) cristallise. On dissout ce sel dans 100 fois sa quantité d'éthanol bouillant, puis on concentre à 1/5 de son volume et on laisse cristalliser au repos à la température ambiante. Le dibenzoyl-D-tartrate du (+)-6-(2'-aminopropyl)-indole ainsi obtenu cristallise en nacelles fondant à 182-184 °C.

$[\alpha]_D^{25} = 79,5^\circ$ (méthanol).

On alcalinise avec un hydroxyde alcalin les solutions aqueuses des sels énantiomorphes, on extrait les bases avec du chloroforme, puis on les fait cristalliser dans le chloroforme : on obtient ainsi la forme (+) fondant à 166-168 °C et la forme (—) qui fond à 166-168 °C, du 6-(2'-aminopropyl)-indole. Leurs pouvoirs rotatoires spécifiques sont respectivement de + 33° et — 33° (c = 1 dans le méthanol). On les transforme en leurs bimaléates.

Bimaléate du (+)-6-(2'-aminopropyl)-indole :

Cristallisé dans un mélange de méthanol et d'acétate d'éthyle, il fond à 133-135 °C.

$[\alpha]_D^{25} = +20^\circ$ (c = 1 dans l'eau).

Bimaléate du (—)-6-(2'-aminopropyl)-indole :

Cristallisé dans un mélange de méthanol et d'acétate d'éthyle, il fond à 135-137 °C.

$[\alpha]_D^{25} = -20^\circ$ (c = 1 dans l'eau).

Exemple 2. — 4-(2'-aminopropyl)-indole.

On agite pendant cinq heures à la température

ambiante 1,8 g de 4-(2'-méthyl-2'-nitro-vinyl)-indole dans 100 ml de tétrahydrofuranne avec 3,38 g d'hydrure double de lithium et d'aluminium. Le traitement complémentaire se fait comme décrit à l'exemple précédent. Dans l'acétate d'éthyle on obtient des prismes fondant à 157-159 °C.

Réaction colorée de Keller : rouge brun.

Réaction colorée de van Urk : rouge tirant sur le violet.

Le 4-(2'-méthyl-2'-nitro-vinyl)-indole se prépare de la manière habituelle à partir du 4-formyl-indole que l'on chauffe pendant six heures avec du nitro-éthyle et de l'acétate d'ammonium. Par partage entre chloroforme et eau et évaporation de la solution chloroformique on obtient le composé nitro-vinyle brut que l'on soumet directement à la réaction ultérieure.

Exemple 3. — 4-(2'-amino-butyl)-indole.

On fait réagir 1,34 g de 4-(2'-éthyl-2'-nitro-vinyl)-indole dans 80 ml de tétrahydrofuranne avec 2,75 g d'hydrure de lithium et d'aluminium, sous agitation, pendant quatre heures et demie à la température ambiante, puis on achève l'opération comme décrit à l'exemple 1. Dans un mélange d'éther et d'éther de pétrole, on obtient le produit sous forme de rhomboédres fondant à 104-106 °C.

Réaction colorée de Keller : rouge brun.

Réaction colorée de van Urk : rouge tirant sur le violet.

Le 4-(2'-éthyl-2'-nitro-vinyl)-indole se prépare de manière connue à partir du 4-formyl-indole que l'on chauffe pendant six heures à 110 °C avec du nitro-propane et de l'acétate d'ammonium. Par extraction entre chloroforme et eau et évaporation de la solution chloroformique on obtient le composé nitro-vinyle brut. On chromatographie ce composé sur 50 parties d'alumine avec du benzène et on le soumet ensuite directement au traitement ultérieur.

Exemple 4. — 4-(2'-amino-éthyl)-indole.

On hydrogène 2 g de 4-cyanométhyl-indole avec de l'hydrogène sous la pression normale en présence de 1 g de nickel de Raney, dans 50 ml de méthanol saturé d'ammoniac. Lorsque l'absorption d'hydrogène est terminée on élimine le catalyseur par filtration et on évapore le filtrat à siccité. Dans l'éther, on obtient des aiguilles fondant à 94-96 °C.

Réaction colorée de Keller : rouge brun.

Réaction colorée de van Urk : rouge vin.

Le 4-(2'-amino-éthyl)-indole est transformé en son bioxalate. Recristallisé dans un mélange de méthanol et d'éther, ce sel fond à 207-208 °C.

Le corps de départ, c'est-à-dire, le 4-cyanométhyl-indole, est déjà décrit dans la littérature.

Exemple 5. — 4-(2'-N-monométhylamino-éthyl)-indole.

On chauffe à reflux pendant trois heures 2,7 g du monométhylamide de l'acide indolyl-(4)-acétique

dans 150 ml de dioxanne avec 3 g d'hydrure double de lithium et d'aluminium. La suite de l'opération se fait comme décrit à l'exemple 1. Le 4-(2'-N-monométhylamino-éthyl)-indole brut est transformé directement en son bioxalate. Dans un mélange de méthanol et d'éther, ce sel cristallise en prismes fondant à 193-195 °C.

Réaction colorée de Keller : brun clair.

Réaction colorée de van Urk : rouge (sang de pigeon).

Le corps de départ, c'est-à-dire le monométhylamide de l'acide indolyl-(4)-acétique, se prépare de la manière suivante : on met de l'acide indolyl-(4)-acétique en suspension dans de l'éther et on transforme cet acide en chlorure d'acide avec du pentachlorure de phosphore. En ajoutant goutte à goutte une solution étherée de monométhylamine on transforme directement le chlorure d'acide en monoéthylamide de l'acide indolyl-(4)-acétique. On isole ce corps du mélange réactionnel par extraction entre chloroforme et eau et concentration de la solution chloroformique. Recristallisé dans le chloroforme, il fond à 149-152 °C.

L'acide indolyl-(4)-acétique est déjà décrit dans la littérature.

Exemple 6. — 4-(2'-N,N-diméthylamino-éthyl)-indole.

On chauffe à reflux pendant deux heures 4 g de diméthylamide de l'acide indolyl-(4)-acétique dans 180 ml de tétrahydrofuranne avec 5 g d'hydrure double de lithium et d'aluminium, et on achève l'opération comme décrit à l'exemple 1. Le 4-(2'-N,N-diméthylamino-éthyl)-indole brut est directement transformé en son méthane-sulfonate. Dans un mélange de méthanol et d'éther, on obtient sous forme de polyèdres fondant à 148-150 °C.

Réaction colorée de Keller : brun clair.

Réaction colorée de van Urk : rouge vin.

Pour préparer le diméthylamide de l'acide indolyl-(4)-acétique on opère comme décrit à l'exemple 5 : on transforme l'acide indolyl-(4)-acétique en son chlorure d'acide auquel on ajoute goutte à goutte une solution étherée de diméthylamine. Dans un mélange de chloroforme et d'éther de pétrole, on obtient le diméthylamide sous forme de prismes irréguliers fondant à 139-142 °C.

Exemple 7. — 7-(2'-amino-propyl)-indole.

On agite à 50 °C pendant une heure 2,66 g de 7-(2'-méthyl-2'-nitro-vinyl)-indole dans 175 ml de tétrahydrofuranne avec 6 g d'hydrure double de lithium et d'aluminium. On décompose le complexe et l'excès d'agent réducteur en ajoutant du méthanol goutte à goutte. Après avoir ajouté une solution saturée de sulfate de sodium on filtre et on extrait le filtrat entre de l'acide tartrique et de l'éther. La phase aqueuse, rendue alcaline avec une lessive de soude caustique, est extraite avec du chloroforme, la solution chloroformique est séchée et elle est

épurée. Le 7-(2'-amino-propyl)-indole obtenu est transformé directement en son bimaléate. Dans un mélange d'acétate d'éthyle et d'éther, ce sel forme des prismes fondant à 171-173 °C.

Réaction colorée de Keller : violet.

Réaction colorée de van Urk : rouge.

Le 7-(2'-méthyl-2'-nitro-vinyl)-indole se prépare de la manière suivante :

On estérifie l'acide indol-7-carboxylique avec le diazométhane : l'ester éthylique formé cristallise, dans un mélange de benzène et d'éther de pétrole, en prismes fondant à 47-49 °C. A partir de l'ester on obtient le 7-hydroxyméthyl-indole par réduction avec l'hydruure de lithium et d'aluminium. Ce composé méthylolique, cristallisé dans un mélange d'éther et d'éther de pétrole, forme de longues aiguilles fondant à 55-56 °C. On oxyde ce composé avec du permanganate de potassium dans l'acétone pour le convertir en 7-formyl-indole, lequel dans l'éther, forme des bâtonnets fondant à 87-89 °C. On chauffe le 7-formyl-indole avec de l'acétate d'ammonium dans du nitro-éthane pendant six heures à l'ébullition, on concentre la solution, on ajoute de l'eau et on sépare par filtration le 7-(2'-méthyl-2'-nitro-vinyl)-indole qui a précipité. Par cristallisation dans un mélange d'éther et d'éther de pétrole on obtient des cristaux orange en forme de fer de lance fondant à 126-129 °C.

Exemple 8. — 6-(2'-amino-éthyl)-indole.

On agite à 50 °C pendant deux heures et demie, 1,82 g de 6-(2'-nitro-vinyl)-indole brut dans 100 ml de tétrahydrofurane avec 3,68 g d'hydruure double de lithium et d'aluminium. La suite de l'opération se fait comme à l'exemple précédent. Le 6-(2'-amino-éthyl)-indole est transformé directement en son bimaléate. Cristallisé dans l'acétate d'éthyle, ce sel donne des prismes fondant à 159-161 °C.

Réaction colorée de Keller : lilas.

Réaction colorée de van Urk : rouge vin.

Le 6-(2'-nitro-vinyl)-indole s'obtient de la manière suivante : on estérifie l'acide indole-6-carboxylique avec le diazométhane pour obtenir l'ester méthylolique de cet acide, on réduit l'ester avec l'hydruure double de lithium et d'aluminium pour obtenir le 6-hydroxyméthyl-indole, lequel, en cristallisant dans un mélange de benzène et d'éther de pétrole, forme des bâtonnets fondant à 62-63 °C, et on oxyde ce composé méthylolique avec du permanganate de potassium dans l'acétone pour le convertir en 6-formyl-indole. Ce dernier, cristallisé dans le chloroforme, forme des hexagones fondant à 127-129 °C. On chauffe le 6-formyl-indole à 110 °C pendant trente minutes avec de l'acétate d'ammonium et du nitro-méthane. Par extraction entre acétate d'éthyle et eau et évaporation de la solution d'acétate d'éthyle on obtient le 6-(2'-nitro-vinyl)-indole brut. En le triturant avec de l'éther on l'obtient sous forme de cristaux orange fondant à 158-160 °C.

Exemple 9. — 6-(2'-amino-butyl)-indole.

On agite à 50 °C pendant deux heures et demie 1,1 g de 6-(2'-éthyl-2'-nitro-vinyl)-indole dans 85 ml de tétrahydrofurane avec 2,4 g d'hydruure double de lithium et d'aluminium. On achève l'opération comme décrit dans les exemples précédents. Le 6-(2'-amino-butyl)-indole est transformé directement en son bimaléate. Dans un mélange d'acétate d'éthyle et d'éther il cristallise en prismes fondant à 136-139 °C.

Réaction colorée de Keller : légèrement violet.

Réaction colorée de van Urk : rouge.

Le 6-(2'-éthyl-2'-nitro-vinyl)-indole se prépare de la manière suivante :

On chauffe le 6-formyl-indole à 130 °C pendant six heures avec de l'acétate d'ammonium et du 1-nitro-propane. Par extraction de partage entre acétate d'éthyle et eau on obtient le 6-(2'-éthyl-2'-nitro-vinyl)-indole brut que l'on chromatographie avec du benzène sur 50 parties d'alumine. Il fond à 130-132 °C.

Exemple 10. — 5-(2'-amino-propyl)-indole.

On agite à 50 °C pendant une heure 3,37 g de 5-(2'-méthyl-2'-nitro-vinyl)-indole dans 200 ml de tétrahydrofurane avec 3,16 g d'hydruure double de lithium et d'aluminium. On achève l'opération comme dans les exemples précédents. Par cristallisation dans un mélange de benzène et d'éther de pétrole, on obtient le composé sous forme de prismes fondant à 81-83 °C.

Réaction colorée de Keller : légèrement violet.

Réaction colorée de van Urk : rouge.

Le 5-(2'-amino-propyl)-indole est transformé directement en son bioxalate. Cristallisé dans un mélange de méthanol et d'éther, il forme des cristaux non caractéristiques fondant à 199-201 °C.

Le 5-(2'-méthyl-2'-nitro-vinyl)-indole se prépare de la manière suivante :

On estérifie l'acide indole-5-carboxylique avec le diazométhane. L'ester méthylolique de l'acide indole-5-carboxylique ainsi obtenu, qui, dans le chloroforme, forme des prismes fondant à 124-126 °C, est réduit, avec l'hydruure de lithium et d'aluminium, en 5-hydroxyméthyl-indole, composé qui cristallise, dans le benzène, en aiguilles fondant à 73-75 °C, et on oxyde ce composé méthylolique avec le permanganate de potassium dans l'acétone pour le transformer en 5-formyl-indole. Cet aldéhyde cristallisé dans un mélange de chloroforme et d'éther de pétrole, donne des plaques en forme de nacelles fondant à 99-101 °C. On chauffe le 5-formyl-indole avec de l'acétate d'ammonium dans du nitro-éthane, pendant deux heures et demie à l'ébullition, on concentre la solution, on ajoute de l'eau et on sépare par filtration le 5-(2'-méthyl-2'-nitro-vinyl)-indole qui a précipité. Dans le chloroforme, ce composé forme des aiguilles jaunes fondant à 136-138 °C.

Exemple 11. — 4-(2'-méthylamino-propyl)-indole.

On réduit le 4-(2'-méthyl-2'-nitro-vinyl)-indole, au moyen d'hydrure double de lithium et d'aluminium dans du tétrahydrofurane, en 4-(2'-amino-propyl)-indole; cristallisé dans l'acétate d'éthyle, il forme des prismes fondant à 157-159 °C. On dissout 2,75 g de ce produit cristallisé dans 70 ml de chloroforme et on recouvre avec 30 cm³ d'eau. En agitant vivement, on introduit, à 0 °C, 4,27 ml de chloroformiate d'éthyle et on ajoute lentement goutte à goutte 42,7 ml d'une solution normale d'hydroxyde de sodium. Au bout de trente minutes on extrait entre du chloroforme et de l'acide chlorhydrique dilué, puis on extrait la couche chloroformique avec de l'eau. La solution chloroformique séchée est évaporée et elle abandonne alors, sous forme d'un résidu huileux, le 4-(2'-éthoxycarbonylamino-propyl)-indole que l'on soumet directement à la réaction ultérieure.

On chauffe à l'ébullition pendant une heure 3,96 g de 4-(2'-éthoxycarbonylamino-propyl)-indole dans 100 ml de tétrahydrofurane avec 3,07 g d'hydrure double de lithium et d'aluminium. La suite de l'opération se fait comme décrit à l'exemple précédent. Cristallisé dans un mélange de chloroforme et d'éther de pétrole, le composé forme des prismes fondant à 106-107 °C.

Réaction colorée de Keller : brun clair tirant sur le violet.

Réaction colorée de van Urk : rouge.

Exemple 12. — 6-(2'-méthylamino-propyl)-indole.

Par réduction avec l'hydrure double de lithium et d'aluminium dans du tétrahydrofurane on transforme le 6-(2'-méthyl-2'-nitro-vinyl)-indole en 6-(2'-amino-propyl)-indole, lequel, cristallisé dans le chloroforme, forme des prismes fondant à 137-139 °C. On en dissout 2,75 g dans 60 ml de chloroforme et on recouvre la solution par 30 ml d'eau. En agitant vivement on introduit, à 0 °C, 4,27 ml de chloroformiate d'éthyle et on ajoute lentement goutte à goutte 42,7 ml d'une solution normale de soude caustique. Au bout de trente minutes on extrait entre du chloroforme et de l'acide chlorhydrique dilué, puis on extrait la couche chloroformique avec de l'eau. Lorsqu'on évapore la solution chloroformique séchée il reste le 6-(2'-éthoxycarbonyl-amino-propyl)-indole sous forme d'une huile que l'on soumet directement à la réaction suivante.

On chauffe à l'ébullition pendant deux heures 3,9 g de 6-(2'-éthoxycarbonylamino-propyl)-indole dans 90 ml de tétrahydrofurane avec 3 g d'hydrure double de lithium et d'aluminium. La suite de l'opération se fait comme décrit à l'exemple ci-dessus. Dans l'éther, on obtient des cristaux non caractéristiques fondant à 101-104 °C.

Réaction colorée de Keller : lilas.

Réaction colorée de van Urk : rouge.

Exemple 13. — 6-(2'-diméthylamino-propyl)-indole.

On dissout 4 g de 6-(2'-amino-propyl)-indole dans 100 ml de chloroforme et on recouvre la solution avec 40 ml d'eau. Tout en agitant énergiquement on introduit, à 0 °C, 4,5 ml de chloroformiate d'éthyle puis on ajoute goutte à goutte une solution de 1,84 g d'hydroxyde de sodium dans 50 ml d'eau. Au bout de trente minutes, on effectue d'abord un partage entre du chloroforme et de l'acide chlorhydrique dilué puis on extrait la couche chloroformique à l'eau. En évaporant la solution chloroformique séchée, il reste le 6-(2'-éthoxycarbonylamino-propyl)-indole sous la forme d'une huile qui peut être soumise directement au traitement ultérieur. Le 6-(2'-éthoxycarbonylamino-propyl)-indole brut est dissous dans 120 cm³ de tétrahydrofurane et la solution est chauffée avec 4,36 g d'hydrure de lithium-aluminium pendant une heure et demie à l'ébullition au reflux. En ajoutant goutte à goutte du méthanol, on décompose le complexe et l'excès du réducteur. Après addition d'une solution saturée de sulfate de sodium, on filtre et on soumet le filtrat à un partage entre une solution d'acide tartrique et de l'éther. On rend la phase aqueuse alcaline au moyen d'une lessive de soude puis on extrait au chloroforme, on sèche la solution chloroformique et on évapore le chloroforme.

Le 6-(2'-méthylamino-propyl)-indole brut obtenu est à nouveau dissous dans 100 cm³ de chloroforme et la solution est recouverte de 40 cm³ d'eau. Tout en soumettant le mélange à une agitation vigoureuse, on ajoute à 0° 3,98 cm³ de chloroformiate d'éthyle puis goutte à goutte une solution de 1,59 g d'hydroxyde de sodium dans 40 cm³ d'eau. Au bout de trente minutes, on effectue d'abord un partage entre du chloroforme et de l'acide chlorhydrique dilué puis on extrait la couche chloroformique à l'eau. En évaporant la solution chloroformique séchée, il reste le 6-[2'-(N-éthoxycarbonyl-N-méthyl)-amino-propyl]-indole sous la forme d'une huile qui peut être directement soumise au traitement ultérieur. On chauffe une solution de 4,98 g de 6-[2'-(N-éthoxycarbonyl-N-méthyl)-amino-propyl]-indole dans 120 cm³ de tétrahydrofurane avec 5,05 g d'hydrure de lithium-aluminium pendant une heure et demie à l'ébullition au reflux puis on poursuit l'opération comme il est décrit plus haut, ce qui donne le 6-(2'-diméthylamino-propyl)-indole sous la forme de fines aiguilles fondant à 124-125 °C après cristallisation dans un mélange de chlorure de méthylène et d'acétate d'éthyle.

Réaction colorée de Keller : rouge vin.

Réaction colorée de van Urk : rouge.

Exemple 14. — 6-(2'-éthylamino-propyl)-indole.

On mélange 2,3 g de 6-(2'-amino-propyl)-indole avec 4,6 cm³ de pyridine et 9,2 cm³ d'anhydride acétique. Il se forme une solution limpide avec

échauffement. Après un repos de deux heures et demie à la température ambiante, on évapore la solution et on partage le résidu entre de l'acétate d'éthyle et de l'eau. Le 6-(2'-acétylamino-propyl)-indole obtenu par évaporation de la solution séchée d'acétate d'éthyle est soumis directement au traitement ultérieur. On chauffe pendant une heure et demie à 80 °C une solution de 2,8 g de 6-(2'-acétylamino-propyl)-indole dans 80 cm³ de dioxanne avec 2,5 g d'hydruure de lithium-aluminium et on poursuit le traitement comme il a été décrit dans l'exemple précédent. On obtient des aiguilles fondant à 90-93 °C après cristallisation dans un mélange d'éther de pétrole et d'éther.

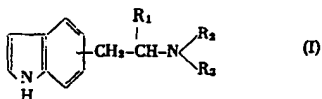
Réaction colorée de Keller : rouge tirant sur le brun.

Réaction colorée de van Urk : rouge.

RÉSUMÉ

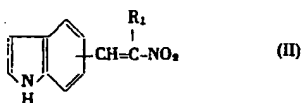
L'invention comprend notamment :

1° A titre de produits industriels nouveaux et dans la mesure où ils ne sont pas destinés à être utilisés comme remèdes, les composés hétérocycliques de formule générale I :

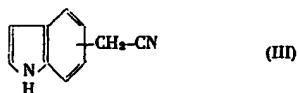


dans laquelle R₁ désigne l'hydrogène ou un groupe alkyle inférieur et R₂ et R₃, qui peuvent être identiques ou différents, désignent chacun l'hydrogène ou un groupe alkyle inférieur, ainsi que les sels de ces composés.

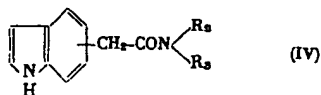
2° Un procédé de préparation des produits spécifiés sous 1°, selon lequel on réduit un composé nitré de formule générale II :



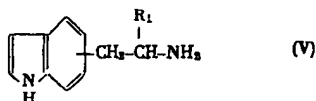
un nitrile de formule générale III :



ou encore un indolylacétamide de formule IV :



(R₁, R₂ et R₃ ayant les significations données sous 1°, puis on alkyle éventuellement le groupe amino basique du produit de réduction formé, de formule V :



et le cas échéant on dédouble le produit final racémique obtenu en ses inverses optiques et/ou on le transforme en sel correspondant par réaction avec un acide minéral ou organique.

3° Des modes d'exécution du procédé spécifié sous 2°, présentant les particularités suivantes prises séparément ou selon les diverses combinaisons possibles :

a. La réduction est effectuée avec des hydruures complets des métaux alcalins;

b. On part d'un composé de formule II, III ou IV dans lequel R₁ désigne l'hydrogène ou le groupe méthyle ou éthyle et R₂ et R₃ désignent chacun l'hydrogène ou le groupe méthyle;

c. On part d'un composé nitré de formule II, dans lequel R₁ désigne l'hydrogène ou le groupe méthyle ou éthyle;

d. On fait réagir éventuellement le groupe amino basique du produit de réduction de formule V avec du chloroformiate d'éthyle et on réduit l'uréthane ainsi formé en dérivé méthylaminé correspondant;

e. On fait réagir éventuellement le groupe amino basique du produit de réduction de formule V avec un halogénure ou un anhydride d'acide carboxylique et on réduit l'amide carboxylique formé en dérivé alkylaminé correspondant.

Société dite : SANDOZ S. A.

Par procuration :

J. CASANOVA (Cabinet ARMENGAUD jeune)